

Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2004

PCT/JP 03/07173

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

06.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 6月 7日

出願番号
Application Number: 特願2002-167514
[ST. 10/C]: [JP 2002-167514]

出願人
Applicant(s): 久光製薬株式会社

REC'D 25 JUL 2003

WIPO

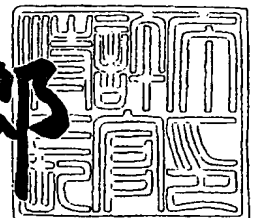
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特 2003-3054671

【書類名】 特許願

【整理番号】 2094HM

【提出日】 平成14年 6月 7日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 鈴木 達明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 立石 哲郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 肥後 成人

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100102842

【弁理士】

【氏名又は名称】 葛和 清司

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058997

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリエステル系フィルムからなる支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層させてなる貼付剤であって、粘着剤層と接する側のポリエステル系フィルム表面の表面粗さが $0.05 \sim 0.8 \mu\text{mRa}$ である、前記貼付剤。

【請求項 2】 ポリエステル系フィルムからなる支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層させてなる貼付剤であって、粘着剤層と接する側のポリエステル系フィルムの表面が、サンドブラスト処理されたものであることを特徴とする、前記貼付剤。

【請求項 3】 ポリエステル系フィルムの厚みが、 $5 \sim 40 \mu\text{m}$ であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の貼付剤。

【請求項 4】 粘着剤層の厚みが、 $50 \sim 125 \mu\text{m}$ であることを特徴とする、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 5】 ポリエステル系フィルムが、ポリエチレンテレフタレートである、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 6】 粘着剤が、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体を含んでなる、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 7】 粘着剤が、ポリイソブチレン及びスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体の 2 成分を含んでなる、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 8】 粘着剤が、粘着付与剤および／または可塑剤を含んでなる、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 9】 面積が $5 \sim 60 \text{cm}^2$ である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 10】 支持体の剛軟度が、 $10 \sim 80 \text{mm}$ であることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 11】 薬物が、麻薬系の鎮痛剤であることを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の貼付剤。

【請求項 12】 麻薬系の鎮痛剤が、フェンタニルまたはその塩であることを特徴とする、請求項 11 に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、貼付剤に関し、より詳しくは、投錨性を良くした貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められ、副作用が起こり易い等の欠点があった。

【0003】

従って、このような経口投与の欠点を解消するため、経皮吸収型製剤の開発が積極的に進められており、医薬品を含有する貼付剤の分野では、従来から薬物を体内に効率良く吸収させ得る経皮吸収技術が種々検討されている。

【0004】

貼付剤は、一般的には支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層して構成され、この粘着剤層中に含有されている薬物を皮膚を介して体内に吸収させるために使用されている。このような貼付剤には、吸収性が良好であることに加え、薬物の支持体への移行がないことや、支持体と粘着剤との接着が強く、皮膚から剥がしたときに所謂糊残りがなく、すなわち投錨性に優れていることが要求される。

【0005】

しかしながら、支持体にポリウレタンなどの伸縮性フィルムやポリ塩化ビニル系フィルムを用いた場合には、長期保存すると薬物の支持体への移行がある場合が多く、皮膚透過性や経時安定性に影響することが予想される。また、薬物が拡散浸透性の強いものであるときは、薬物が支持体にも浸透拡散し、支持体を膨潤

劣化させたり、場合によっては所期の治療効果を損なうことがある。さらに、支持体に織布または不織布を用いた場合であっても多少の薬物の支持体への吸着は避けられないことが多かった。また、膏体の厚みも増すので使用する薬物も相対的に多くなる一方、使用した薬物すべてが経皮吸収されるわけではないため、無駄が多く、薬物を有効に利用できているとは言い難かった。そして、高価な薬物を用いた場合には薬物の有効利用が図れず一層不経済なものとなっていた。これらの薬物の支持体への移行を防止し、薬物を効率的に有効利用するための解決策としては、薬物の移行が認められないポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル系フィルムを支持体に用いる方法がある。

【0006】

しかしながら、ポリエステル系フィルム、特にポリエチレンテレフタレートフィルムは、薬物の支持体への移行を防止する観点から好ましく用いられるが、これらをフィルム状で用いた場合には、該フィルムと粘着剤層との投錨性が悪いという問題点があった。そのため、支持体に粘着剤層を積層させても、うまく接着せずにすぐに分離してしまっていた。また、仮に分離することがなくとも支持体と粘着剤層との投錨力が弱いため、皮膚に施用した後、皮膚からの剥離の際に、所謂糊残りを生ずる場合があった。また、保管中に基材シートが層間剥離を起こして、製品価値を著しく低める場合もあった。

【0007】

そこで、これら問題点を解決するため、すなわち支持体と粘着剤層との投錨性を高めるために、従来の貼付剤では、接着力を有するプライマー層を介してその上に粘着剤層を積層するという方法などがとられている。例えば、特開平7-138154号公報、特公平6-35381号公報に記載されているように、ポリエチレンテレフタレートフィルム上に種々のプライマーを塗布して、あるいはプライマー層に短繊維を配合することにより、物理的なアンカー効果により支持体と粘着剤とを強く接着させることが可能である。ただし、この場合においても薬物によっては、プライマーと望ましくない相互作用を起こすことがあり、プライマー層や粘着剤層を黄色その他に変色させることもあり、このような手段は製品価値を著しく低めるものであった。また、アンカーコート剤を使用する場合にお

いても、アンカーコート剤が薬物に吸着する可能性があるため、経皮吸収率の低下の原因となり、投錨性を高める方法としては未だ不十分であった。

【0008】

また、支持体は材質などにより、その厚みも様々であるが、上記貼付剤を医療用に用いる場合は、通常、貼付部位が皮膚面であることが多く、貼付剤に皮膚追従性や皮膚無刺激性などの特性を付与する必要がある。また、これらの用途に用いる貼付剤は比較的長時間にわたって貼付する場合があります、皮膚面への貼付後の違和感や皮膚に対する刺激性を発現しないものが望まれる。

【0009】

ここで、支持体の厚みが厚すぎると、皮膚貼付時に違和感を感じ、また、貼付剤自体が皮膚を傷つける可能性がある。さらに、皮膚の少しの動きに対しても貼付剤が剥がれやすくなり、所期の治療効果が得られないという問題も発生する。このような問題を解決するために、支持体の厚みを薄くすることが考えられるが、薄すぎると貼付剤自体に腰がなくなり、貼付剤が絡みついたりシワが寄ったりして、保存時や貼付作業時の取扱い性が極めて悪くなる。

【0010】

さらに、これらをフィルム状で用いた場合には、その剛軟度により貼付剤の取扱い性について様々な問題を生じる。支持体の剛軟度が小さい場合には、貼付剤を皮膚に貼着する際に、貼付剤がよじれて絡み付いたり、貼着後の貼付剤にシワが寄ったりして取扱い性が困難になる。他方、剛軟度が大きくなるほど貼付剤は硬くなり、貼付剤の端面付近で指を切るなどの問題を生じたりヒトの体の貼付部位の凹凸に合わせて貼付するのが困難になる。また、皮膚への追従性が不十分となり、少しの動きに対しても剥がれやすくなる。こういった取扱い性が悪いという問題は特に高齢者の患者にとっては重大な問題である。

【0011】

特開平6-98931号公報には、粘着シートの長辺長さL、剥離ライナーを除去した粘着シートの剛軟度（カンチレバー法）X、剥離ライナーを被覆した粘着シートの剛軟度Yが、 $0.5Y \geq 0.1L \geq X$ の条件を満足する関係にある粘着シートにより、貼付した際の取扱い性を良好にする技術が開示されているが、

この粘着シートには、剥離ライナーを除去した粘着シートの剛軟度Xが10mm以下となっており、通常の外用貼付剤のサイズからすると、実際の取扱い性を改善するためには不十分である。また、支持体の粘着剤層と反対側の面に易剥離に保持材を取り付け、貼付後その保持材を剥がすことにより、取扱い性の改善を図る試みも多く行われているが、製造面での困難さ、コストの面等から、実用的ではない。

従ってこれらの方法を用いても上記問題は回避されていなかった。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、上記のような従来技術の問題点を解決し、薬物の支持体への移行がないのみならず、支持体と粘着剤層との投錨性が良く、薬物を含む粘着剤層が支持体上に強固に接着され、皮膚に施用した後、皮膚から剥がした際に粘着剤層の糊残りもない、貼付剤を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、驚くべきことに特定の値の表面粗さを有するポリエステル系フィルムを用いることにより、またサンドブラスト処理されたポリエステル系フィルムを用いることにより、支持体と粘着剤層の投錨性が良くなることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

即ち、本発明は、ポリエステル系フィルムからなる支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層させてなる貼付剤であって、粘着剤層と接する側のポリエステル系フィルム表面の表面粗さが0.05～0.8 μ mRaである、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、ポリエステル系フィルムからなる支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層させてなる貼付剤であって、粘着剤層と接する側のポリエステル系フィルムの表面が、サンドブラスト処理されたものであることを特徴とする、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、ポリエステル系フィルムの厚みが、5～40 μ mであること

を特徴とする、前記貼付剤に関する。

【0015】

さらに、本発明は、粘着剤層の厚みが、 $50 \sim 125 \mu\text{m}$ であることを特徴とする、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、ポリエステル系フィルムが、ポリエチレンテレフタレートである、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、粘着剤が、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体を含んでなる、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、粘着剤が、ポリイソブチレン及びスチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体の2成分を含んでなる、前記貼付剤に関する。

【0016】

さらに、本発明は、粘着剤が、粘着付与剤および／または可塑剤を含んでなる、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、面積が $5 \sim 60 \text{ cm}^2$ である、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、支持体の剛軟度が、 $10 \sim 80 \text{ mm}$ であることを特徴とする、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、薬物が、麻薬系の鎮痛剤であることを特徴とする、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、麻薬系の鎮痛剤が、フェンタニルまたはその塩であることを特徴とする、前記貼付剤に関する。

【0017】

本発明によれば、ポリエステル系フィルムを用いることにより薬物の支持体への移行を防止することができるのみならず、粘着剤層に接する側の該フィルムが特定の値の表面粗さを有することで、投錨性が良い貼付剤を提供することができる。すなわち、皮膚に施用した後の皮膚からの剥離の際にも、所謂糊残りがなく、また、保管中に基材シートが層間剥離を起こして、製品価値を著しく低めることもないものである。また、プライマー層を設けたり、アンカーコート剤を用いる必要もないため、薬物との相互作用を起こすこともなく、変色等の問題を起こすことなく投錨性を良くすることができる。

【0018】

さらに、本発明の貼付剤は、支持体をフィルム状にすることによって従来の貼付剤に比べて厚さを極めて薄くすることが可能である。従って、軽く、かさばることなく、また、厚みのある貼付剤に比べて皮膚貼付時に違和感がなく、皮膚表面を傷つけにくくなり、さらには、皮膚刺激も低減され、使用感の良好な貼付剤を提供することができる。さらに、本発明の貼付剤によると、支持体への移行を抑えることができ、従来の貼付剤に比べ狭い面積で効率よく薬物の効果が得られるため、貼付面積が小さいことでカブレ等の問題も軽減され、さらに皮膚刺激の低減を図ることができる。

また、本発明の貼付剤の支持体の剛軟度が10～80mmである場合には、貼付する際、絡み付いたり、シワになったりせず、取り扱い性の良好な貼付剤を提供することができる。

【0019】

また、鎮痛効果の高い薬物として知られているフェンタニル等の薬物は、手術時及び術後の定速点滴注入により利用されているが、消失半減期が短いため、効果の持続性がない。従って、癌性疼痛のような比較的長期にわたる疼痛に対しては、皮膚透過性が良く、しかも経時安定性に優れた貼付剤により治療を行うのが効果的である。さらに、米国では、フェンタニル塩基を含む効果持続性のパッチ製剤が既に市販されているが、これらの製剤は投与部位でのかゆみや赤み等の刺激性が発生しやすいという欠点を有している。しかし本発明の貼付剤を用いれば、上述のように、皮膚刺激性が低く、また、薬物の支持体への移行がなく、経皮吸収性が良い、経時安定性に優れた、フェンタニルまたはその塩、硫酸モルヒネその他の麻薬系の鎮痛剤を含有する粘着剤層を備えた貼付剤を提供することができる。

【0020】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の貼付剤について詳しく説明する。

本発明に用いられる貼付剤は、支持体及び粘着剤層が設けられた貼付剤であって、該支持体がポリエステル系フィルムからなり、かつ該支持体の粘着剤層と接

する側が、ある特定の表面粗さを有することを特徴とし、またはサンドブラスト処理が施されることによって表面粗さを有することを特徴とするものである。ここで、支持体とはポリエステル系フィルムからなり、粘着剤層を支持するものをいう。

【0021】

本発明の貼付剤は、支持体であるポリエステル系フィルムが表面粗さを有することを特徴とするものである。該フィルム表面を粗面化することにより、支持体と粘着剤層との投錨性が良くなり、貼付剤を皮膚に施用した後、皮膚から剥がしたときに所謂糊残りのない、使用感に優れた貼付剤とすることができる。従って、このような効果が得られるのであれば、表面を粗面化する方法はいずれの方法を用いることもできるが、例えばサンドブラスト処理を好適に用いることができる。また、投錨性を良くするためには、表面粗さが $0.05 \sim 0.8 \mu\text{mRa}$ 、好ましくは $0.3 \sim 0.7$ になるように処理する。表面粗さが小さい程投錨破壊が起りやすくなり、支持体と粘着剤層を積層させてもうまく接着せず、十分な投錨力が得られない傾向があり、他方、表面粗さが大きい程投錨性は良くなるが支持体にピンホールができやすくなるという傾向が生じるからである。

ここで、サンドブラスト処理とは、フィルムの表面に砂（珪砂）を高速で投射することにより、フィルム表面を物理的に粗面化する方法である。

また、本発明における表面粗さとは、JIS-B 0601に基づくものであり、Raは中心線平均粗さ（カットオフ値 0.25mm ）を示す。

【0022】

本発明の貼付剤における支持体を構成する材料は、薬物の支持体への移行を防止する観点から、ポリエステル系フィルムが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートが好ましい。ポリウレタンなどの伸縮性フィルム等を用いると、薬物の支持体への移行が認められる可能性が高く、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル系フィルムを用いると、このような薬物の支持体への移行は見られず、薬物を、効率的に有効利用することができ、特に高価な薬物を用いたときには好ましい。

【0023】

またポリエステル系フィルムの厚さについては、特に限定はないが、2～50 μm であることが好ましく、さらに好ましくは5～40 μm 、特に20～30 μm であることが好ましい。厚さが小さい程製造工程及び製剤貼付時に破損する可能性があり、サンドブラスト処理の工程中にピンホールができ易く、また、製剤貼付時にしわになり易くなるなど、取り扱いが困難になる傾向がある。他方、厚さが大きくなる程貼付剤が硬くなるため、皮膚貼付時に違和感を生じ、使用感が悪くなる傾向がある。

ポリエステル系フィルムは単層で用いてもよいし、複層で用いてもよい。また、場合によっては織布または不織布などを積層させて用いてもよい。

【0024】

本発明の粘着剤層の厚さは、50～125 μm であることが好ましい。この厚さが小さすぎると支持体上に粘着剤層をうまく延ばして塗ることができず、製造工程中不都合が生じ、また、透過速度もよくなる傾向があり、他方、厚さが大きすぎると製造工程上の不都合を生じ、また必要以上に薬物を用いることになり、無駄が生じる傾向があるからである。

【0025】

本発明の支持体の剛軟度は10～80mmであることが好ましく、特に12～60mmであることが好ましい。剛軟度が小さいと、貼付剤が絡み付いたり、シワになったりして取扱い性が困難になる傾向があり、他方、大きすぎると貼付剤が硬く、貼付剤の端面付近で指を切るなどの問題を生じたりヒトの体の貼付部位の凹凸に合わせて貼付するのが困難になり、また、皮膚の少しの動きに対しても剥がれやすくなるため、貼付面積の変化により十分な薬物の効果が得られないおそれもあるからである。

【0026】

本発明の粘着剤層に配合される脂溶性ポリマーは、特に限定されないが、好ましい例として、ポリイソブチレン (PIB)、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (SIS)、イソプレングム、スチレンーブタジエネースチレンブロック共重合体 (SBS)、アクリル系ポリマー (2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリ

ル酸の少なくとも2種の共重合体)等を挙げることができ、これらを単独または2種以上を混合して用いることができる。これらの中でも、PIBとSISの2成分を用いることが好ましい。また、その場合、PIBとSISの配合重量比は、1:1~1:4とすることが好ましい。

脂溶性ポリマーは、製剤自体の物性及び人体皮膚に対する良好な粘着力を考慮して、本発明の貼付剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.1~98重量%、好ましくは0.1~70重量%、さらに好ましくは0.1~50重量%配合する。

【0027】

本発明の粘着剤層に含有させる薬物としては、経皮吸収される薬物であれば、その種類は特に限定されないが、例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン、フェノバルビタール、アモバルビタール等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール、アセトアミノフェン、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、アスピリン、アルクロフェナク、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ペンタゾシン、インドメタシン、サリチル酸グリコール、アミノピリン、ロキソプロフェン等）、ステロイド系抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸イミプラミン、ジアゼパム、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸フルオキセチン、アルプラゾラム、塩酸クロルプロマジン等）、ホルモン剤（エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、酢酸ノルエチステロン、酢酸メテロノン、テストステロン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン、塩酸タムスロシン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等）、抗てんかん剤（バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム等）、抗パーキンソン剤（メシル酸ペルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、塩酸ロピニロール、カベルゴリン等）、抗ヒスタミン剤（フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等）、利尿剤（ヒドロ

フルメチアジド、フォロセミド等)、呼吸促進剤(塩酸ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等)、抗片頭痛剤(メシル酸ジヒドロエルゴタミン、スマトリプタン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、禁煙補助薬(ニコチン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン、フマル酸ビスプロロール、酒石酸メトプロロール等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール、ナドロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤(塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン等)、消化管運動改善剤(ドンペリドン、シサプリド等)、血糖降下剤(グリベンクラミド、トルブタミド等)、食欲抑制剤(マジンドール等)、化学療法剤(イソニアシド、エチオナミド等)、血液凝固促進剤(ワルファリンカリウム等)、抗アルツハイマー剤(タクリン、塩酸ドネペジル等)、痛風治療薬(コルヒチン、プロベネシド等)、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられ、本発明の貼付剤は、特にフェンタニルまたはその塩が、これらの薬物が高価であり、薬効を効率的に得たいことからこれらの薬物に好適に用いることができる。フェンタニル塩としては、特に限定されず、無機塩であっても有機塩であってもよく、代表的なフェンタニル塩であるクエン酸塩、塩酸塩、フマル酸塩等を挙げることができる。これらの中でも、クエン酸フェンタニルは特に好ましい。なお、フェンタニルまたはその塩は、単独で用いることもできるが、2種以上を混合して用いてもよい。

【0028】

また、フェンタニルまたはその塩は、経皮投与製剤として十分な透過量及び製剤自体の物性への悪影響を考慮して、本発明の貼付剤の粘着剤層全体の重量に基づいて、0.05～20重量%の量で配合することが好ましい。

【0029】

本発明の貼付剤には、酢酸ナトリウムを配合することによって、フェンタニル

またはその塩の皮膚透過性が非常に高くなる。酢酸ナトリウムは、粘着層全体の重量に基づいて、0.01～15重量%、さらに0.01～10重量%、特に0.01～5重量%配合することが好ましい。酢酸ナトリウムの配合量が少ないと、皮膚透過性を著しく向上させるという効果が十分得られず、多すぎると、皮膚への刺激性が強くなる傾向があるからである。

フェンタニル塩がクエン酸フェンタニルの場合には、クエン酸フェンタニルと酢酸ナトリウムの配合重量比は物性及び皮膚透過性の面で効果が得られる配合比であればよいが、典型的には2:1の場合に最大の効果が得られる。酢酸ナトリウムの配合比が小さいと急激に薬物皮膚透過性が低下し、逆に酢酸ナトリウムの配合比が大きいと不均一な製剤となり、付着性等の物性が悪くなる傾向がある。

なお、フェンタニル塩が酢酸フェンタニルの場合には、酢酸ナトリウムを配合する場合と同様の効果を得ることができるので、酢酸ナトリウムの配合は必須ではない。

【0030】

なお、脂溶性ポリマーの粘着性は低いので、製剤に粘着性を付与するために、製剤の粘着層に、粘着付与剤を配合することができる。粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油溶性フェノール樹脂系の粘着付与剤等を好ましい例として挙げることができる。粘着付与剤は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.1～70重量%、さらに5～50重量%、特に10～35重量%の量で配合されることが好ましい。

【0031】

また、本発明の貼付剤の加工性の向上や粘着性の調整のために、粘着層に油脂を可塑剤として配合することもできる。油脂としては、例えば、流動パラフィン、スクワラン、オリーブ油、ツバキ油、バーショック油、ラッカセイ油等が好ましく、特に流動パラフィンは好ましい。

油脂は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、1.0～70重量%、さらに10～60重量%、特に20～50重量%の量で配合されることが好ましい。

【0032】

また、本発明の製剤の粘着層には、必要に応じて吸収促進剤を配合することもできる。吸収促進剤としては、皮膚での吸収促進作用が認められている化合物であればいずれのものでもよく、例えば炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテルを挙げることができる。さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、アゾン（A z o n e）またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート系、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類等を挙げることができる。具体的には、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60（硬化ヒマシ油）、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する。）が好ましく、特に、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、サリチル酸エチレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

【0033】

このような吸収促進剤は、本発明の製剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.01～20重量%が好ましく、さらに0.1～10重量%が、特に0.5～5重量%の量で配合されることが好ましい。吸収促進剤の配合量が多すぎると、発赤、

浮腫等の皮膚への刺激性が認められ、少なすぎると吸収促進剤の配合の効果が得られない傾向があるからである。

【0034】

さらに、本発明の貼付剤において、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収させるために、必要に応じて親水性ポリマーを配合することもできる。親水性ポリマーとしては、例えば、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMCNa）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシアセチルセルロース（HEC）、デンプン誘導体（プルラン）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、酢酸ビニル（VA）、カルボキシビニルポリマー（CVP）、エチル酢酸ビニル（EVA）、オイドラギット（商品名）、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、アラビアゴム、トラガント、カラヤゴム、ポリビニルメタクリレートが好ましく、特に軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（CMCNa、HPMC、HPC、MC）、オイドラギットが好ましい。

親水性ポリマーは、本発明の貼付剤の粘着層全体の重量に基づいて、0.1～20重量%、特に0.5～10重量%配合することが好ましい。

【0035】

また、本発明の貼付剤の粘着層には、架橋剤、防腐剤、抗酸化剤等のその他の成分を配合することができる。

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましい。抗酸化剤としては、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロ

キシアニソール（BHA）等が好ましい。

なお、本発明の貼付剤の粘着層は、非水系の基材からなることが好ましく、非水系の基剤とすることにより本発明の効果を有効に得ることができる。

【0036】

上記のような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合されるポリマーの有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に伸展し、乾燥させて本製剤を得ることができる。また、配合されるポリマーがホットメルト法により塗工可能である場合には、高温でポリマー成分を溶解させた後、他の成分を添加し、攪拌し、支持体に伸展して本発明の貼付剤を得ることができる。

【0037】

また、本発明の貼付剤の面積は、十分な薬物の効果が得られる面積ならば特に制限はないが、 $5 \sim 60 \text{ cm}^2$ であることが好ましい。面積が小さすぎると、十分な薬物の効果が得られない傾向があり、他方、大きすぎると皮膚の動きに追随しにくく、取扱いも困難になり、また、貼付面積が大きいことでカブレ等の皮膚刺激も増大する傾向があるからである。

【0038】

また、本発明の貼付剤には、特に限定はないが、支持体に顔料を練りこむことによって色をつけてもよい。例えば、酸化チタンを加えることによって白色の支持体とすることができる。このように白色とすることで、支持体表面に文字等を印刷しやすくなり、取扱いに注意を要する薬物を使用する際にも、取扱いの注意事項等をわかりやすく印刷することができる。なお、本発明の貼付剤は、酸化チタンを用いて着色をした場合であっても、耐溶剤性には問題はなく、安定性は良好である。

【0039】

また、本発明の貼付剤は、粘着層が上記のような組成から構成されるものであれば、その他の構成する成分は、特に限定されない。例えば、本発明の貼付剤は、粘着剤層、それを支持する支持体層の他、粘着剤層上に設けられる離型紙等から成ることができる。離型紙はシリコーン処理されたポリエステル、ポリ塩化ビ

ニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルムやシリコン処理された上質紙を用いることができる。

【0040】

以下、実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例中、「%」とあるものは「重量%」を意味するものとする。

実施例 1-1

酢酸ナトリウム	1.5%
流動パラフィン	42.0%
ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	29.5%
(荒川化学工業社製 アルコン P-100)	
PIB	7.5%
(ビスタネックス MM-L-100	1.5%と
ビスタネックス LMMH	6.0%の混合物)
SIS (SIS-5002)	16.5%
珪酸アルミニウム	0.5%
クエン酸フェンタニル	3.0%
全 量	100%

これらの組成中、酢酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル以外の成分を 180℃で溶解混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム 25 μm に粘着層が 50 μm となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ 0.1 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0041】

実施例 1-2

実施例 1-1 と同様の組成中、PETフィルム 10 μm に粘着層が 50 μm となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ 0.1 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施

した。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 - 3

実施例 1 - 1 と同様の組成中、P E T フィルム 3 . 5 μ m に粘着層が 5 0 μ m となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、P E T フィルムにはあらかじめ表面粗さ 0 . 1 μ mRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【 0 0 4 3 】

実施例 2 - 1

実施例 1 - 1 と同様の組成中、P E T フィルム 2 5 μ m に粘着層が 5 0 μ m となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、P E T フィルムにはあらかじめ表面粗さ 0 . 3 μ mRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【 0 0 4 4 】

実施例 2 - 2

実施例 1 - 1 と同様の組成中、P E T フィルム 1 0 μ m に粘着層が 5 0 μ m となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、P E T フィルムにはあらかじめ表面粗さ 0 . 3 μ mRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【 0 0 4 5 】

実施例 2 - 3

実施例 1 - 1 と同様の組成に、P E T フィルム 4 0 μ m を用いて粘着剤層が 5 0 μ m となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、P E T フィルムにはあらかじめ表面粗さ 0 . 3 μ mRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【 0 0 4 6 】

実施例 3 - 1

実施例 1 - 1 と同様の組成に、P E T フィルム 2 5 μ m を用いて粘着剤層が 5 0 μ m となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、P E T

ィルムにはあらかじめ表面粗さ $0.6 \mu\text{mRa}$ となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0047】

実施例 3-2

実施例 1-1 と同様の組成中、PET フィルム $10 \mu\text{m}$ に粘着層が $50 \mu\text{m}$ となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、PET フィルムにはあらかじめ表面粗さ $0.6 \mu\text{mRa}$ となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0048】

実施例 3-3

実施例 1-1 と同様の組成に、PET フィルム $50 \mu\text{m}$ を用いて粘着剤層が $50 \mu\text{m}$ となるように伸展し、常法により本発明の貼付剤を得た。なお、PET フィルムにはあらかじめ表面粗さ $0.6 \mu\text{mRa}$ となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0049】

比較例 1-1

実施例 1-1 と同様の組成に、PET フィルム $25 \mu\text{m}$ を用いて粘着剤層が $50 \mu\text{m}$ となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PET フィルムにはあらかじめ表面粗さ $0.01 \mu\text{mRa}$ となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0050】

比較例 1-2

実施例 1-1 と同様の組成に、PET フィルム $10 \mu\text{m}$ を用いて粘着剤層が $50 \mu\text{m}$ となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PET フィルムにはあらかじめ表面粗さ $0.01 \mu\text{mRa}$ となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0051】

比較例 2-1

実施例 1-1 と同様の組成に、PET フィルム $25 \mu\text{m}$ を用いて粘着剤層が 5

0 μm となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ1.0 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0052】

比較例 2-2

実施例 1-1 と同様の組成に、PETフィルム 10 μm を用いて粘着剤層が50 μm となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ1.0 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0053】

比較例 3-1

実施例 1-1 と同様の組成に、PETフィルム 25 μm を用いて粘着剤層が50 μm となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ1.3 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0054】

比較例 3-2

実施例 1-1 と同様の組成に、PETフィルム 10 μm を用いて粘着剤層が50 μm となるように伸展し、常法により貼付剤を得た。なお、PETフィルムにはあらかじめ表面粗さ1.3 μmRa となるように、片面にサンドブラスト処理を施した。

【0055】

次に、実施例及び比較例の各貼付剤を用いて、以下に示す評価試験を行った。

【0056】

〔投錨性試験〕

実施例 1-1、2-1、3-1 及び比較例 1-1、2-1、3-1 の貼付剤を用いて、以下の投錨性試験を実施した。実験方法は、10人に8時間それぞれの貼付剤を貼付し、8時間貼付した後に剥がす作業を行い、投錨破壊（支持体と粘着剤層の剥離）の有無を評価した。一部にでも投錨破壊があれば投錨破壊が認め

られたとする。

【0057】

【表1】

表 1

表面粗さ (μmRa)		投錨性
実施例 1-1	0.1	○
実施例 2-1	0.3	○
実施例 3-1	0.6	○
比較例 1-1	0.01	×
比較例 2-1	1.0	○
比較例 3-1	1.3	○

(PET25 μm)

〔評価基準〕

投錨性・・・○：全員投錨破壊が認められない

△：投錨破壊が認められた人1～3人

×：投錨破壊が認められた人4人以上

【0058】

〔支持体ピンホールの有無〕

実施例及び比較例のそれぞれの厚さについて支持体におけるピンホールの有無についての試験も行った。30cm×30cmのフィルム10枚を肉眼評価し、1ヶ所にでもピンホールがあれば、ピンホールありとした。その結果を表2に示す。

【表 2】

表 2

表面粗さ (μmRa)		フィルムの厚さ (μm)	支持体ピンホール
実施例 1-1	0.1	25	○
実施例 1-2		10	○
実施例 1-3		3.5	○
実施例 2-1	0.3	25	○
実施例 2-2		10	○
実施例 2-3		40	○
実施例 3-1	0.6	25	○
実施例 3-2		10	○
実施例 3-3		50	○
比較例 1-1	0.01	25	○
比較例 1-2		10	○
比較例 2-1	1.0	25	×
比較例 2-2		10	×
比較例 3-1	1.3	25	×
比較例 3-2		10	×

支持体ピンホール・・・○：なし、×：あり

【0059】

〔使用感テスト〕

実施例 1 および実施例 4 のフィルムをそれぞれの厚さについて、貼付剤の使用感テストを行った。実験方法は 10 人に 24 時間貼付し、使用感を評価した。その結果を表 3 に示す。

【表 3】

表 3

	フィルムの 厚さ (μm)	使用感 (10/人)			貼りやすさ (10/人)	
		違和感 がない	少し違和 感がある	違和感 がある	貼り やすい	貼り にくい
実施例 1-1	25	10	0	0	10	0
実施例 1-2	10	10	0	0	10	0
実施例 1-3	3.5	10	0	0	5	5
実施例 2-3	40	9	1	0	10	0
実施例 3-3	50	3	4	3	8	2

【0060】

表1からもわかるように、実施例1～3の表面粗さによる粘着テープにおいては、皮膚貼付後、剥離の際に所謂糊残りが見られず、投錨性が良いことがわかる。他方、表面粗さが小さすぎると、投錨性が悪くなり、また、表2からもわかるように、表面粗さが大きすぎると、投錨性は良いが、支持体にピンホールができてしまう。従って、投錨性を良くし、支持体にピンホールができないようにするためには、両者が両立する条件である表面粗さが0.05～0.8 μmRa であることが好ましい。実施例1～3は、比較例1～3に比べて支持体にピンホールができず、投錨性も良い、優れた貼付剤となっている。

さらに表3からもわかるように、フィルムの厚さが厚い実施例2-3および3-3の場合には、表面粗さがそれぞれ実施例2-1および3-1と同様なため、投錨性には問題ないが、貼付中違和感を生じやすい傾向にある。他方、フィルムの厚さが薄い実施例1-3の場合にも、表面粗さは実施例1-1と同様なため、投錨性については問題がなく、また使用感にも問題はないが、貼付剤が絡み付いたり、シワになったりして、皮膚に貼付しにくくなる傾向がある。従って、ポリエステル系単層フィルムの厚さとしては、2～50 μm 程度のものであれば好適に使用できるが、使用感及び貼りやすさいずれも良好にする観点からは、5～4

0 μm のものがより好ましい。

【0061】

【発明の効果】

本発明によると、投錨性がよく、取扱い性に優れた貼付剤を提供することができる。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 薬物の支持体への移行がないのみならず、支持体と粘着剤層との投錨性が良く、薬物を含む粘着剤層が支持体上に強固に接着され、皮膚に施用した後、皮膚から剥がした際に粘着剤層の糊残りもない、貼付剤を提供する。

【解決手段】 ポリエステル系フィルムからなる支持体と薬物を含有する粘着剤層とを積層させてなる貼付剤であって、粘着剤層と接する側のポリエステル系フィルム表面の表面粗さが0.05～0.8 μmRa である、前記貼付剤。

特願2002-167514

出願人履歴情報

識別番号

[000160522]

1. 変更年月日

1990年 9月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

氏 名

久光製薬株式会社